

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 23 850 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A 61 L 15/44**  
A 61 L 15/14  
A 61 M 37/00

⑳ Aktenzeichen: P 44 23 850.9  
㉑ Anmeldetag: 7. 7. 94  
㉒ Offenlegungstag: 11. 1. 96

DE 44 23 850 A 1

㉑ Anmelder:  
Labtec GmbH, 40764 Langenfeld, DE

㉒ Erfinder:  
Antrag auf Nichtnennung

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	32 22 800 C2
DE	36 42 066 A1
DE	36 06 892 A1
DE	85 09 793 U1
DE	40 93 709
US	52 36 714
US	51 49 538
US	50 96 715
US	48 06 341
US	47 65 985
US	46 87 481
US	44 64 378
EP	01 78 140 A2

EP	01 71 742 A2
EP	3 36 543 A1
EP	2 27 252 A2
WO	90 04 965 A1

⑤4 Transdermales therapeutisches System zur Applikation von Naloxon

⑤7 Es wird ein Patent beantragt für ein Transdermales therapeutisches System (=Hautpflaster), das den Arzneistoff Naloxon in bestimmten Acrylat-Polymeren eingebettet enthält, die sowohl eine Freisetzungsteuerung als auch eine Haftung an der Haut bewirken.

Durch die Auswahl der hier verwendeten Acrylat-Polymeren und durch das angewendete Herstellungsverfahren mit Einsatz von Alkalihydroxiden bis zur Erreichung eines bestimmten pH-Bereiches in der Wirkstoff-Acrylat-Lösung wird erreicht, daß eine hohe Hautpermeation für Naloxon möglich ist, ohne daß ein Zusatz von Enhancern (resorptionsfördernden Mitteln) notwendig ist. Das System erreicht Stabilität durch Zusatz geringer Mengen DMSO oder Ascorbylpalmitat. Hierdurch ist eine gute Hautverträglichkeit und eine kostengünstige Herstellung des Produktes möglich.

DE 44 23 850 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 95 508 062/358

3/29

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein auf der Haut anzubringendes Pflaster, auch transdermales therapeutisches System (TTS) genannt, zur Verabreichung der Substanz Naloxon = 1-N-allyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinone an den Menschen. Wird im folgenden der Ausdruck Naxolon verwendet, so ist darunter Base, Hydrochlorid oder Hydrochlorid mit Kristallwasser zu verstehen. Naloxon wird bereits in parenteraler Form angewendet, z. B. bei postoperativer Atemlähmung oder bei der Therapie Suchtkranker. Es ist allerdings therapeutisch zweckmäßig, nach der Injektion im akuten Erkrankungszustand über eine längere Zeit eine niedrige Dosis Naxolon dem Erkrankten zuzuführen. Eine orale Gabe kommt wegen der schlechten Steuerbarkeit nicht in Frage, die Substanz wird in der Leber stark metabolisiert (first pass-Effekt). Mit einem TTS jedoch wäre die Behandlung möglich, falls es gelingt, die erforderliche Dosis Naloxon kontrolliert durch die Haut in den systemischen Kreislauf zu bringen.

In der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines Naloxon-TTS beschrieben. Das Pflaster besteht aus einer Trägerfolie (1, Abb. 1), einem Haftkleber mit der Wirksubstanz und Hilfsstoffen (2, Abb. 1), und einer Schutzfolie, die vor Gebrauch des Pflasters durch Abziehen entfernt wird (3, Abb. 1).

In vielen Fällen ist ein Problem bei der Verabreichung von Arzneistoffen aus TTS die Erzielung eines ausreichend hohen Fluxes durch die Haut und damit die Erzielung genügend hoher Blutspiegel. Man begegnet diesem Problem entweder dadurch, daß man geeignete Enhancer hinzufügt, die die Durchlässigkeit der Haut für den Wirkstoff verbessern und/oder man wählt eine möglichst hohe Konzentration des/der Wirkstoffe in der Matrix-Klebermasse. Durch die hohe Konzentration soll eine hohe thermodynamische Aktivität erzielt werden und somit eine höhere Permeation durch die Haut ermöglicht werden. Schließlich kann man auch bestimmte Salze oder Ester von Wirkstoffen einsetzen, wenn dadurch eine bessere Hauptpermeation gegeben ist.

Im Falle des Naloxon findet man in der Patentliteratur den Hinweis, daß bei Einsatz von Naloxon hydrochlorid die Permeationsrate durch die Haut zu gering ist und daß der Zusatz von Enhancern entweder keine Erhöhung ergibt oder aber die Hautverträglichkeit in unzumutbarer Weise verschlechtert (1). Man hat den Weg beschritten, nicht das Hydrochlorid einzusetzen, sondern die freie Base (1). Allerdings war es nicht möglich, ohne Enhancer auszukommen, um den erforderlichen Flux durch die Haut zu erzielen. Der verwendete Enhancer beeinflusste jedoch die Klebeeigenschaften der zur Herstellung der TTS verwendeten Kleber negativ, was nur durch einen hohen technischen Aufwand, nämlich das Aufbringen einer zusätzlichen, an den Rändern des Reservoirs überstehenden Klebeschicht zu beheben war. Durch den dadurch bedingten komplizierten Aufbau werden die Herstellkosten des Produktes in die Höhe getrieben.

Überraschend wurde in dieser Erfindung entdeckt, daß ein TTS mit Naloxon hydrochlorid hergestellt werden kann, das eine ausreichende Menge an Wirkstoff durch Haut freisetzt, ohne daß ein Enhancer dem Produkt zugesetzt werden muß. Die Freisetzung, auch Flux bezeichnet, betrug wie später ausführlich dargestellt, 10,9 µg/cm<sup>2</sup>/h durch hairless mouse skin. Im Vergleich dazu haben Aungst und Mitarbeiter (2) bei Verwendung einer enhancerhaltigen Lösung von Naxolon-Base nur 3,6 µg/cm<sup>2</sup>/h gefunden. Daraus geht hervor, daß das hier beschriebene erfindungsgemäße Produkt eine hohe Wirkstoff-Freigaberate an der Haut besitzt, obwohl keine Enhancer eingesetzt sind und das Produkt einen einfachen technologischen Aufbau besitzt (Abb. 1).

Um dem Produkt Stabilität über mehrere Monate zu verleihen, zeigte sich der Zusatz geringer Mengen Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Ascorbylpalmitat als sehr wirksam (Tab. 1). Dies ist bereits physikalisch sichtbar, da Pflaster ohne Zusätze für die Stabilität ihre Farbe während der Lagerung verändern, Pflaster mit Zusatz für die Stabilität hingegen nicht.

Tabelle 1

Charge	Gehalt Naloxon nach 1 Monat 30°C in [%] (Ausgang 100%)
ohne Stabilisator	92,2%
mit DMSO	100,8%
mit Acsoorb.palm.	100,2%
mit Transcutol	96,9%

## Beispiele

## Beispiel 1

Zur Herstellung von 200 Naloxon HCl Pflastern von je 10 cm<sup>2</sup> Fläche werden

2,635 g Naloxon HCl × 2 H<sub>2</sub>O mikronisiert mit  
42 ml Ethanol und  
21,4 g 0,5 N-ethanol. KOH  
0,48 g DMSO

10 min im Ultraschallbad behandelt. Danach werden

72 g Durotak 280-2516 (handelsübliche 40,7%igen Lösung der Fa. National, Zuphthen NL)

hinzugefügt und 2 Std. mit einem Magnetrührer gerührt. Danach wird die Lösung auf eine handelsübliche silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie von ca. 100 µ Dicke (Handelsname Hostaphan der Fa. Hoechst) ausgestrichen und eine Stunde bei 40°, 10 Minuten bei 80°C getrocknet. Anschließend wird eine nicht silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie von ca. 15 µ Dicke aufkaschiert.

Es werden Pflaster von 10 cm<sup>2</sup> Fläche ausgestanzt und in üblicher Weise verpackt. Der theoretische Gehalt eines TTS beträgt 5,0 mg Naloxon HCl  $\times$  2 H<sub>2</sub>O entsprechend 4,09 mg Naloxon Base.

## Beispiel 2

Zur Herstellung von 200 Naloxon HCl<sub>1</sub> Pflastern von je 10 cm<sup>2</sup> Fläche werden

2,635 g Naloxon HCl  $\times$  2 H<sub>2</sub>O mikronisiert mit  
42 ml Ethanol und  
21,4 g 0,5 N-ethanol. KOH  
0,024 g Ascorbylpalmitat

10 min im Ultraschallbad behandelt. Danach werden

72 g Durotak 280-2516 (handelsübliche 40,7%igen Lösung der Fa. National, Zuphthen NL)

hinzugefügt und 2 Stunden mit einem Magnetrührer gerührt. Danach wird die Lösung auf eine handelsübliche silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie von ca. 100 µ Dicke (Handelsname Hostaphan der Fa. Hoechst) ausgetrieben und eine Stunde bei 40°, 10 Minuten bei 80°C getrocknet. Anschließend wird eine nicht silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie von ca. 15 µ Dicke aufkaschiert.

Es werden Pflaster von 10 cm<sup>2</sup> Fläche ausgestanzt und in üblicher Weise verpackt. Der theoretische Gehalt eines TTS beträgt 5,0 mg Naloxon HCl  $\times$  2 H<sub>2</sub>O entsprechend 4,09 mg Naloxon Base.

## Untersuchung der Pflaster auf Wirkstoff-Freisetzung

Die Pflaster werden nach USP XXII in der Apparatur "Paddle over Disk" freigesetzt. Als Analysenmethode wird eine modifizierte HPLC Methode (3) angewendet. Die Freisetzung beträgt

8% nach 15 min,  
25% nach 2 Stunden und  
50% nach 8 Stunden.

## Untersuchung der Pflaster auf Wirkstoff-Absorption

Die Pflaster werden in der Franz Zelle (4) unter Verwendung von hairless mouse skin auf die Naloxon-Permeation untersucht. Die Analysenmethode erfolgt analog der Freisetzungsbestimmung. Die Untersuchung ergab einen Steady State Flux von 10,9 µg/cm<sup>2</sup>/h über die ersten 6 Stunden mit einer lagtime unter einer Stunde, was für die Therapie mit diesem Produkt vorteilhaft ist.

## Literatur:

- (1) Europ. Pat. Applic. 0 178 140 A2
- (2) Aungst, B. J. et al., Pharm. Res. 7, 1990, 712—718
- (3) Tawakkol et al., J. Liq. Chromat. 6, 1983
- (4) Franz, T. J., J. Invest. Dermatol. 1975 (64), p. 191—195

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS), bestehend aus einer Abziehfolie (release liner) aus silikonisiertem Polyethylenterephthalat oder einem anderen geeigneten Material, einem Haftkleber auf Acrylat-Basis, in den die Substanz Naloxon.HCl in einer Menge von 0,2—2,0 mg/cm<sup>2</sup> sowie so viel eines Alkalihydroxides wie z. B. KOH oder NaOH eingearbeitet wurde, daß der pH-Wert der Polymerlösung während der Herstellung zwischen 7,2 und 8,7 liegt, und einer Trägerfolie (backing-foil) aus Polyethylenterephthalat oder einem anderen geeigneten Material.
2. TTS gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Stabilisatoren wie z. B. DMSO oder Ascorbylpalmitat in einer Menge bis 5% hinzugefügt werden.
3. TTS gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber auf Acrylat-Basis erhalten wird durch radikalische Copolymerisation von 2-Ethyl-hexylacrylat, Vinylacetat, Hydroxyethylacrylat oder Mischungen daraus. Wenn erforderlich, werden andere Substanzen in einer Menge bis zu 5% hinzugefügt, wie z. B. Vernetzer.

4. TTS gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der in Anspruch 2 beschriebene Haftkleber gewonnen wird aus 50—75%, vorzugsweise 60—70% 2-Ethylhexylacrylat, 20—30% Vinylacetat, 3—9% Hydroxy-ethylacrylat, < 1% Glycidylmethacrylat und < 1% Polybutyltitanat.

5

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- L erseite -



Abb. 1

- 1 Trägerfolie (backing foil)
- 2 Polymer-Kleberschicht mit Arzneistoff
- 3 Abziehfolie (release liner)